Orthomyxoviridae

Généralités - Historique

- Connue depuis l'antiquité, La grippe fut d'abord considérée comme bactérienne, puis au cours de la pandémie de 1918-19, la notion de virus a été avancée
- Richard Shope isola le premier virus de grippe chez le porc en 1931
- En 1933 trois chercheurs (W. Smith, C.H. Andrews et P.P. Laidlaw) isolèrent pour la première fois un virus de grippe humaine sur le Furet
- En 1940, la propriété caractéristique de l’hémagglutination a été observée

Le virus de la grippe

- Appartient à la famille des **Orthomyxoviridae** (*Myxa* = mucus : virus ayant une grande affinité pour le mucus)
- Le génome à **ARN segmenté**
- Maladie infectieuse, contagieuse
- Apparaît brutalement en hiver/printemps et responsable d'épidémies chez l'homme
- Touche de nombreuses espèces animales (mammifères et oiseaux)
- Se manifeste par un syndrome grippal (mot de gorge, rhume, fièvre, douleurs musculaires) : symptômes communs à d'autres infections respiratoires.

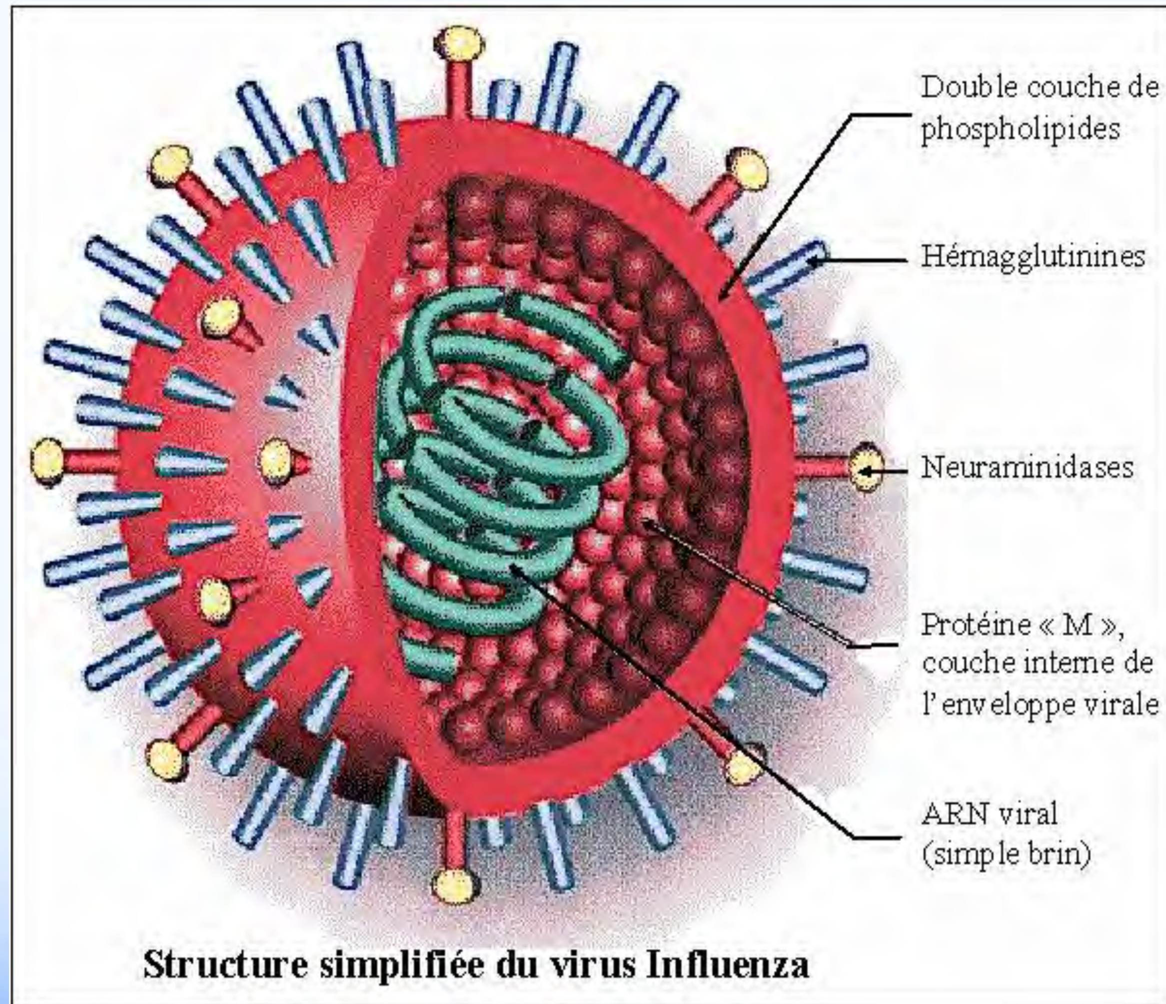
- Les antigènes internes spécifiques de **Type** sont : A,B et C
- Les antigènes externes spécifiques de s/types et de souches

  Hémagglutinine (**H**) et **Neuraminidase** (**N**)
- Le pouvoir de mutation

  - Plus ou moins important selon le type viral

  - Déclenchement des épidémies si variations de H et/ou N.
- Les épidémies peuvent alors être redoutables

  - 1918-19 « grippe espagnole » due à H1N1 : 20 millions de morts



Structure simplifiée du virus Influenza

Propriétés antigéniques

Les antigènes d'enveloppe

- **L'hémagglutinine**

- très immunogène
- élaboration d'Acs inhibant l'hémagglutination (IHA) et neutralisants
- les anticorps sont protecteurs spécifiques de sous-types et de variant
- les Acs apparaissent en 7 à 15 jours, le taux s'élève pour atteindre un maximun entre 4 et 6 semaines puis décroît et se maintient pendant des années
- l'activité des cellules T cytotoxiques sur les cellules infectées par le virus grippal est faible, même chez les sujets récemment infectés ou vaccinés

Les antigènes d’enveloppe

- **La neuraminidase**

- Moins immunogène que l’HA
- Induit des anticorps inhibant la NA
- Acs non neutralisants mais limitent la quantité de virus infectieux, protègent contre les manifestations cliniques de la grippe sans inhiber l’infection biologique

- **Un antigène d’hôte**

- Spécifique est porté par l’enveloppe : essentiellement polysaccharide
- Lié par liaison covalente aux sous-unités HA et NA
- Provoque l’élaboration d’anticorps fixant le complément.

Les antigènes internes

- **Les virus influenza A** : Toutes les souches contiennent les mêmes antigènes internes : la nucléoprotéine et la protéine de matrice
- **Les souches de type B** ont des antigènes internes différents
- Les anticorps dirigés contre les antigènes internes ne sont pas neutralisants
- Fixent le complément

Multiplication virale

Attachement

HA fixe le virus à la surface de la cellule, à l'acide sialique (acide N-acétyl neuraminique) terminal des chaînes de glycoprotéines ou glycolipides de la membrane cytoplasmique

Entrée par endocytose

- Acidification de l'intérieur de l'endosome (pH 5 à 5,5) , activation des canaux ioniques formés par la protéine M2 , entrée des protons et acidification de l'intérieur de la particule virale
- libération des nucléocapsides dans le cytoplasme , qui migrent ensuite vers le noyau.

Transcription et réplication

L'ARN négatif associé aux nucléoprotéines (NP) va servir de matrice pour la synthèse de deux sortes d'ARN à polarité positive :

- Un ARN messager (ARNm) doté d'une coiffe (CAP) « volée » à l'ARNm cellulaire, c'est le « cap smatching »
- puis élongation du brin ARNm positif. La transcription est incomplète et se termine par une polyadénylation.
- Un ARN complémentaire (ARNc), copie fidèle, non polyadénylé, servira de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN négatifs (nouveaux génomes viraux).

Traduction

- Les ARNm viraux sont traduits dans le cytoplasme

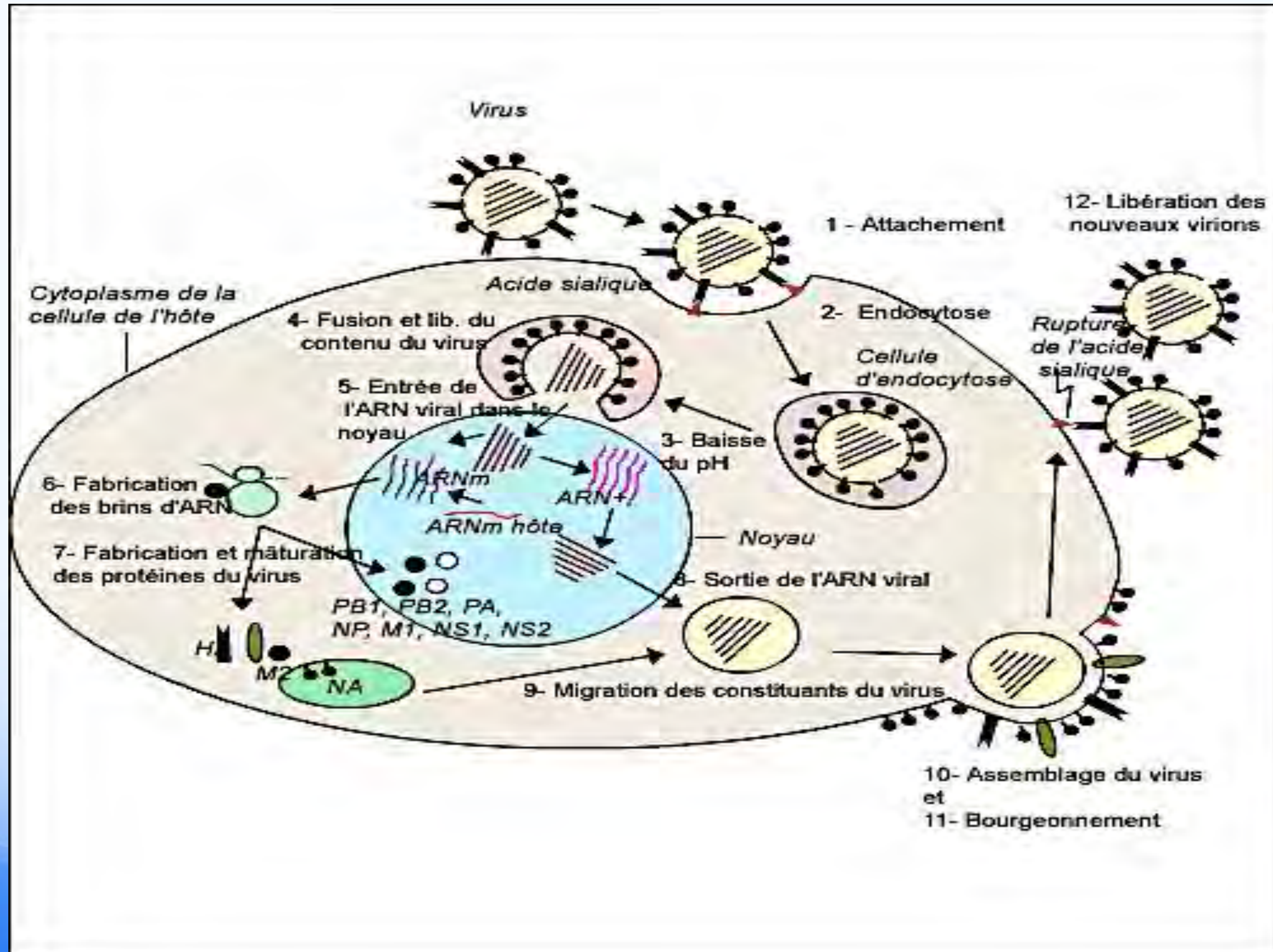
Assemblage des protéines virales

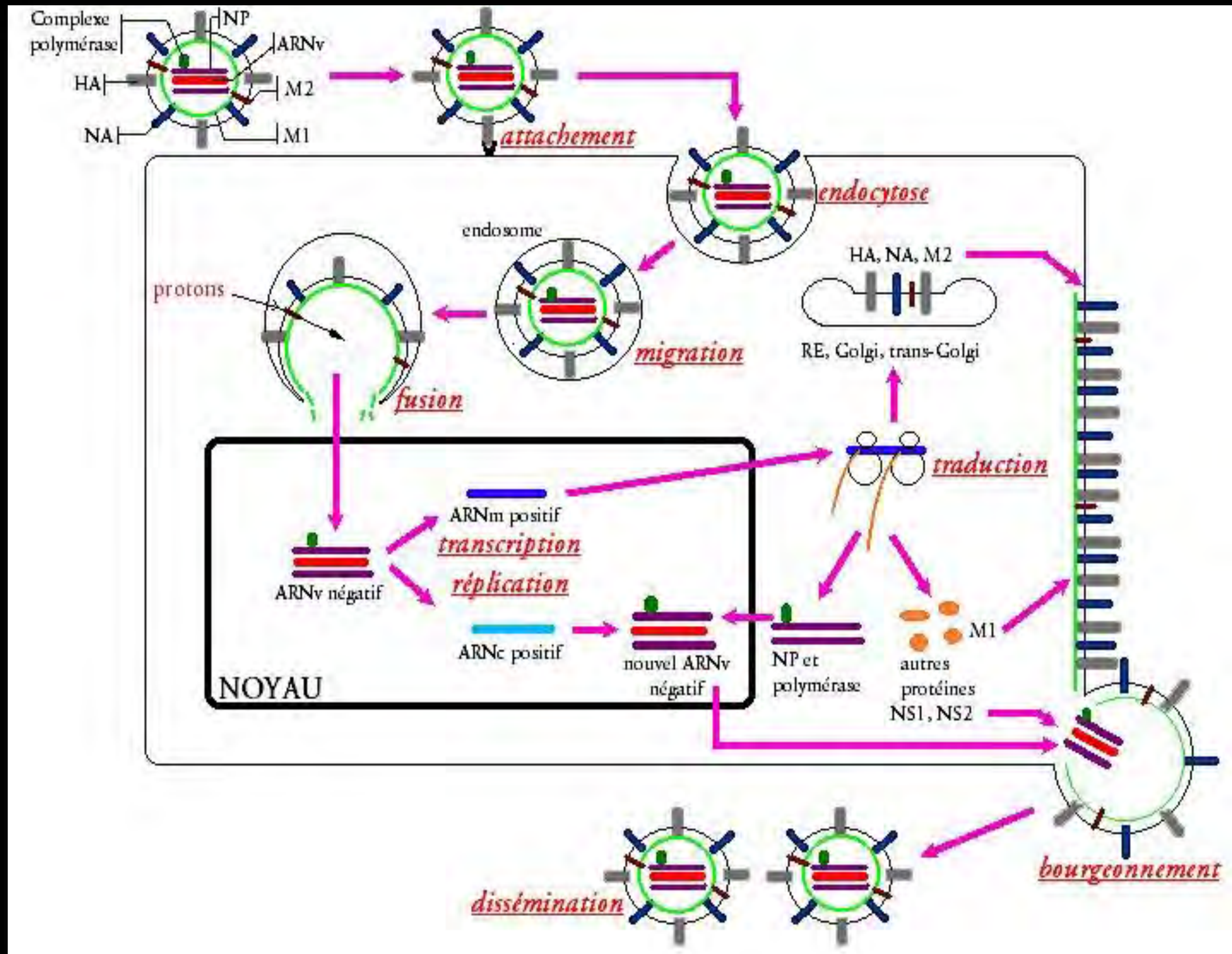
- Les protéines HA, NA et M2 subissent des glycosylations et sont véhiculées via le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique qu'elles vont traverser.
- NP passe dans le noyau et se lie aux nouveaux ARN négatifs.
- La protéine M1 migre en périphérie de la cellule et forme une plaque sous la membrane.
- Les nouvelles nucléocapsides associées à leur complexe polymérase viennent s'ancrer sur la protéine M1.
- Quand la nouvelle particule virale est complète, elle sort de la cellule par bourgeonnement.

Dissémination des nouveaux virus

- Une fois à l'extérieur les virions restent fixer (par HA) à la membrane plasmique de la cellule qu'ils viennent de quitter.
- Ils sont libérés par la neuraminidase qui coupe les résidus d'acide sialique et qui prive ainsi l'hémagglutinine de son récepteur.
- Si la neuraminidase n'agit pas lors de la première phase du cycle viral (attachement), c'est parce que l'hémagglutinine a une action beaucoup plus rapide du fait de son affinité physique avec l'acide sialique (la neuraminidase est une enzyme, son activité est donc très sensible aux variations de pH et température).
- La neuraminidase favorise donc la dissémination des virions.

Multiplication virale




Complexe polymérase
NP
ARNv
HA
M2
NA
M1
attachement
endocytose
endosome
protons
migration
fusion
HA, NA, M2
RE, Golgi, trans-Golgi
traduction
ARNm positif
transcription
réplication
ARNv négatif
ARNc positif
nouvel ARNv négatif
NP et polymérase
M1
autres protéines NS1, NS2
NOYAU
bourgeonnement
dissémination

Les mécanismes de variations des virus grippaux

Le virus de la grippe : grandes capacités de variations génétiques

- **Hémagglutinine** (glycoprotéine majoritaire de surface)
- **Neuraminidase**

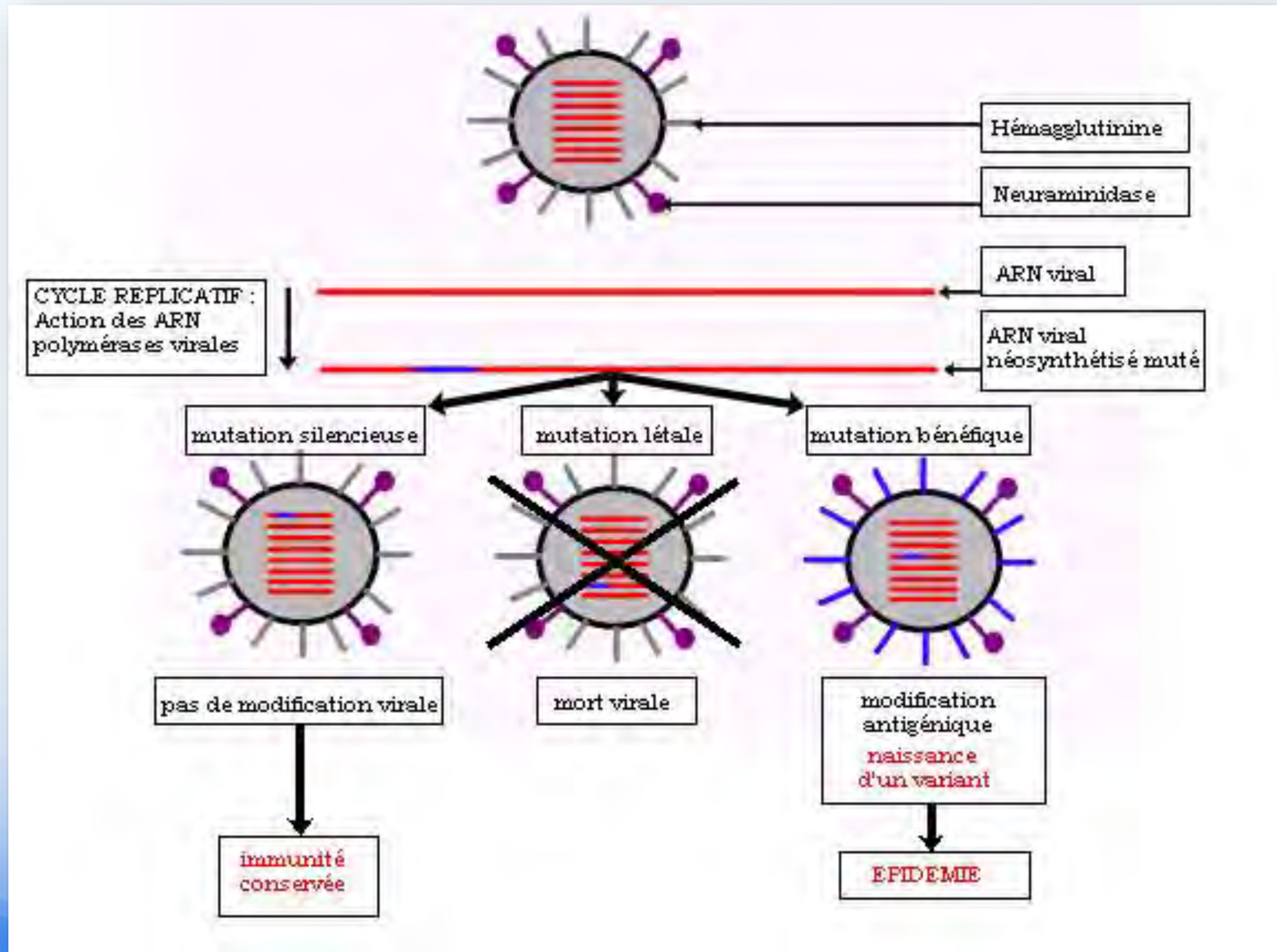
Deux grands mécanismes

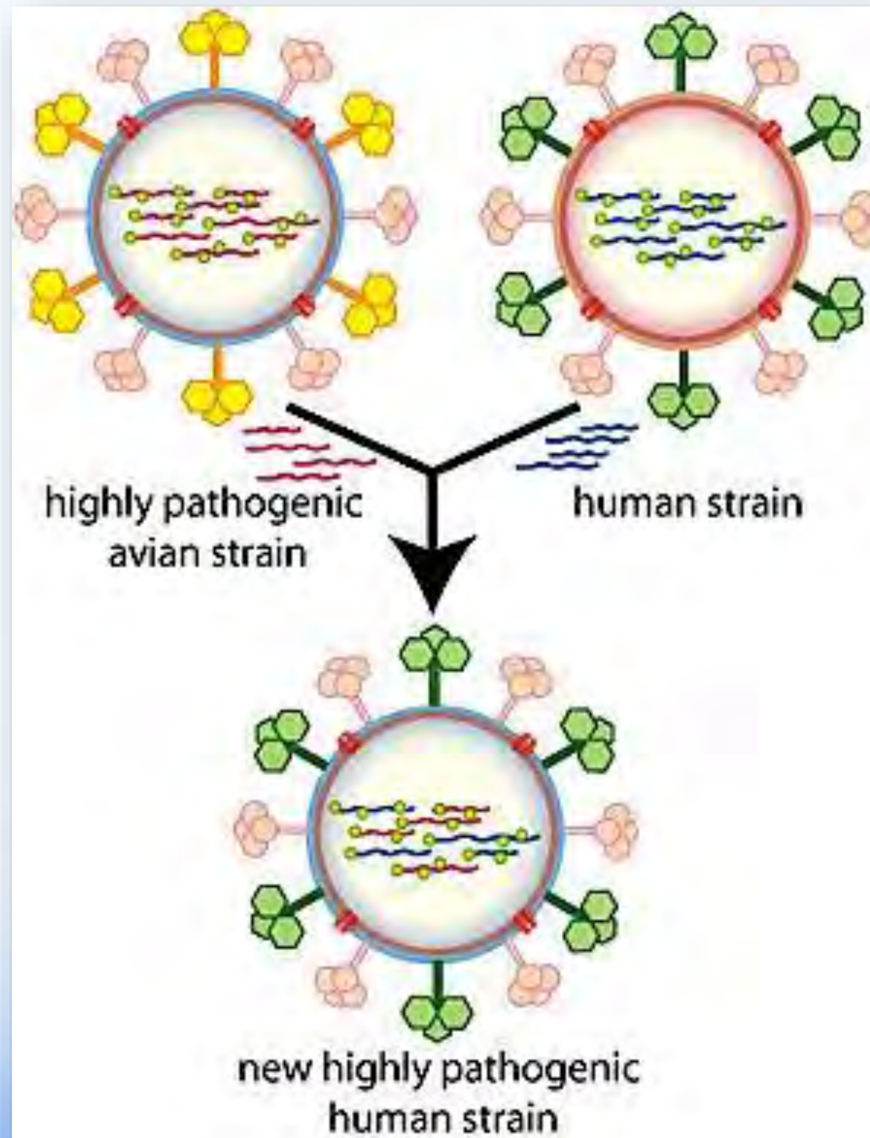
- **Le glissement antigénique ou Drift antigénique**

- Mutation - tous les virus à ARN

- **La cassure antigénique ou Shift antigénique**

- réassortiment génétique
- virus segmenté - virus grippal A


Hémagglutinine
Neuraminidase
ARN viral
CYCLE REPLICATIF :
Action des ARN
polymérases virales
ARN viral
néosynthétisé muté
mutation silencieuse
mutation létale
mutation bénéfique
pas de modification virale
mort virale
modification
antigénique
naissance
d'un variant
immunité
conservée
EPIDEMIE


highly pathogenic
avian strain
human strain
new highly pathogenic
human strain

Épidémiologie

La grippe

- Apparition brutale , Brève incubation
- Transmission par voie respiratoire
- Avantages dans les endroits clos
- Propagation du virus se fait rapidement et facilement
- Capacité de s'étendre sur la quasi totalité du globe >de 80% de la population (cas des pandémies)
- Implantation dépend de sa virulence et de la densité de population.
- La Grippe cause en moyenne chaque année des milliers de morts, personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes et les immunodéprimés.

Les réservoirs des virus de la grippe

Les virus grippaux de type A

- Infectent nombreuses espèces : les oiseaux et les mammifères (Homme, porc, cheval, mais aussi baleine, phoque…)
- Les oiseaux : le réservoir de virus le plus important.

- 16 sous types d'hémagglutinines (H1, H2, H3, H5, H7, H9 chez l'homme)

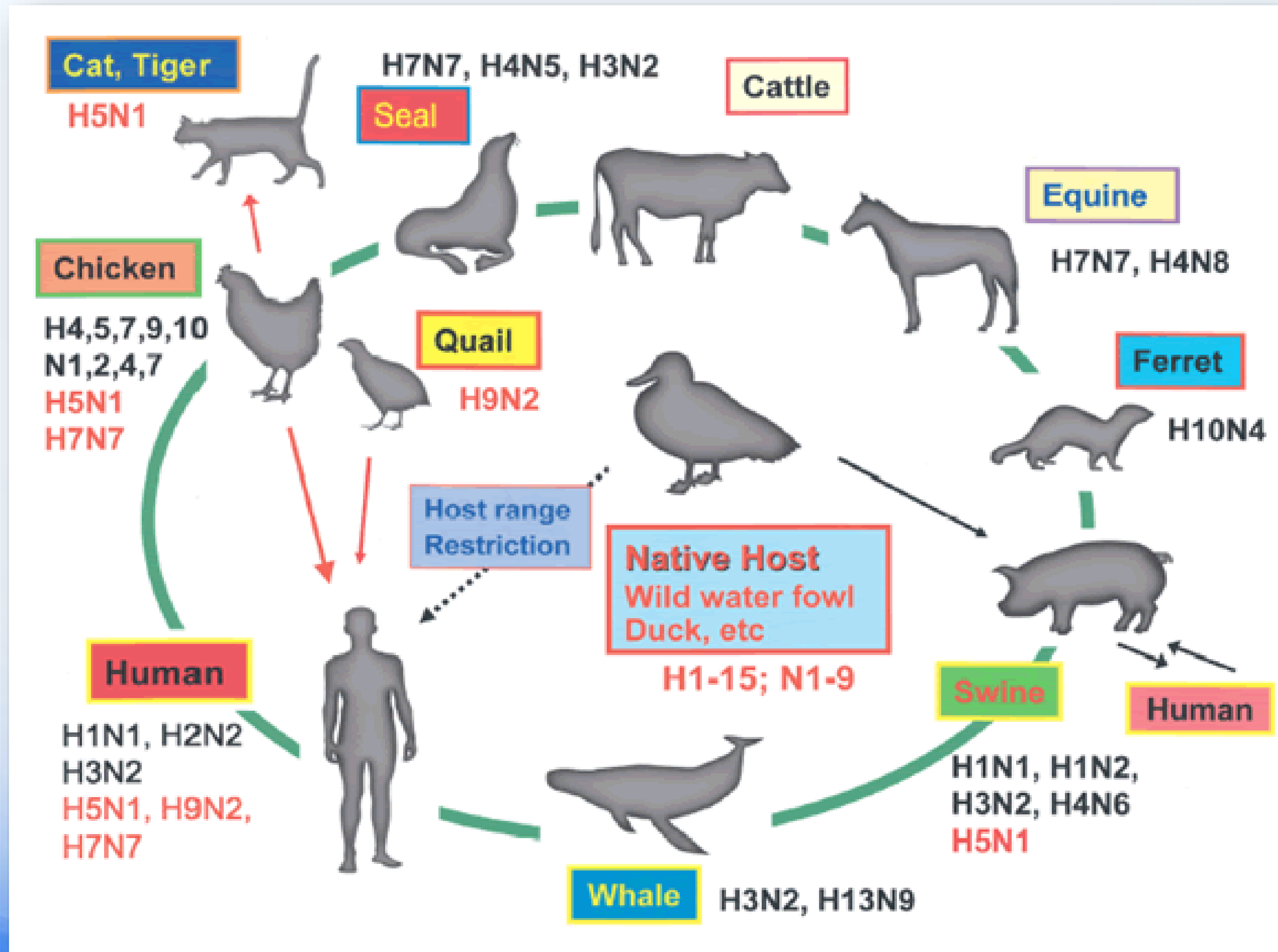
- 9 sous types de neuraminidase (2 humaines N1 et N2)

Le virus de type B

- L'homme , Grippe généralement moins sévère

Le virus de type C

- L'homme , Cochon en Asie
- Sans signes cliniques apparents


Cat, Tiger
H5N1
H7N7, H4N5, H3N2
Seal
Cattle
Equine
H7N7, H4N8
Chicken
H4,5,7,9,10
N1,2,4,7
H5N1
H7N7
Quail
H9N2
Ferret
H10N4
Host range
Restriction
Native Host
Wild water fowl
Duck, etc
H1-15; N1-9
Human
H1N1, H2N2
H3N2
H5N1, H9N2,
H7N7
Swine
Human
H1N1, H1N2,
H3N2, H4N6
H5N1
Whale
H3N2, H13N9

Pandémie

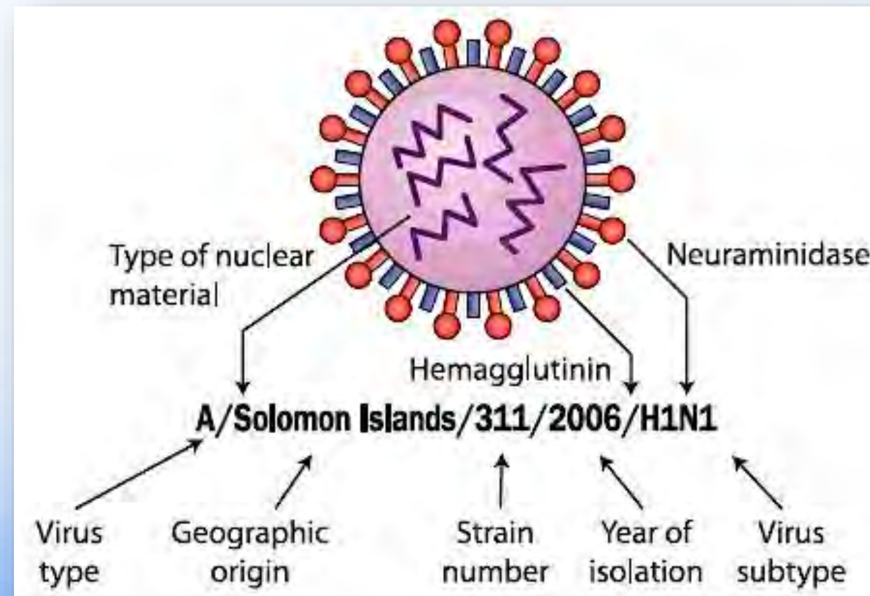
L'origine d'une pandémie est liée à un réassortiment génétique entre une souche humaine avec une souche animale

La désignation officielle, sous forme de formule, des souches a été définie en 1971

Exemple :

A/Hong Kong/1/68 (H3N2)

A/eq/Miami/1/63/ (H3N8)



Une pandémie est une épidémie qui atteint la totalité du globe en un temps assez court avec un fort taux de mortalité

- **La périodicité** estimée à 10 ans environ
- **La vitesse de dissémination** **(**du virus d' un individu à un autre)
- **La mobilité** de la population
- Modifications portent sur ses antigènes glycoprotéiques externes (**hémagglutinine et neuraminidase**). Ce virus est appelé "**nouveau**" puisqu'il n'est pas reconnu par les anticorps dirigés contre les antigènes antérieurs.
- L'introduction d'un nouveau sous-type atteint toutes les classes d'âge
- Au cours du XXème siècle, trois nouveaux sous types de virus A ont causés des **pandémies dévastatrices.**

Les réseaux de surveillance

Mis en place par l'OMS à la suite de la pandémie de 1947

- Plus de 100 centres mondiaux de la grippe (CMG) , Vérifient l'identification des virus circulants et Isolement des virus circulants

La surveillance permet

- La prévention de la maladie par campagne de vaccination massive
- Mise en place de réserves suffisantes de traitements antiviraux et de vaccins (afin d'éviter les pénuries)
- Faciliter le diagnostic pour les professionnels de la santé , Informer sur la progression de l'épidémie et Prévisions sur son évolution.

Physiopathologie

- Le virus pénètre par le nez et la gorge (inhalation de gouttelettes en suspension)
- Le virus : présent dans le nasopharynx 1 à 2 jours après le début des symptômes
- La NA : abaisse la viscosité du flux muqueux , dénude les récepteurs des surfaces cellulaires et permet la diffusion du liquide infecté aux voies aériennes inférieures
- Pour qu'il y ait protection locale , les anticorps neutralisants doivent être présents à une concentration suffisante au niveau des cellules de l' appareil respiratoire

- L'inflammation du tractus respiratoire supérieur (TRS) est habituelle.
- La pneumonie est rare mais peut être fatale

  - les poumons montrent une inflammation interstitielle avec nécrose des épithéliums bronchiolaires et alvéolaires

  - le virus provoque la nécrose des cellules ciliées et des cellules à mucus, mais ne lèse pas la couche basale de l'épithélium

  - plus souvent liée à une surinfection bactérienne et survient quelques jours après le début de la grippe

Caractères cliniques

- Début brutal par des frissons
- Fièvre rapidement très élevée dure 3 à 5 j et la courbe thermique peut avoir un aspect diphasique
- Des douleurs diffuses : courbatures, rachialgies et myalgies
- Des signes d'irritation conjonctivale, laryngo-trachéale ou bronchique, le plus souvent sans catarrhe
- La guérison est rapide
- Une asthénie persiste souvent quelques temps

- Les formes compliquées dues au virus sont rares mais peuvent être graves :

  - œdème aigu du poumon

  - formes neurologiques : encéphalite

- La grippe est responsable d'une mortalité accrue

  - sujets âgés, les insuffisances chroniques cardiaques, rénales, pulmonaires…

- Les complications de surinfection bactérienne sont très fréquentes :

  - otites , bronchites et pneumonies

- Le syndrome de Reye surviendrait plus fréquemment chez les enfants au cours d'une grippe B

Immunité

- **Immunité humorale :** moyen de défense de l'organisme contre la grippe

  - immunité persiste plusieurs années

  - protège contre la souche infectante : anticorps neutralisant les HA+++

  - IgA dans les sécrétions muqueuses du tractus respiratoire . IgG présentes dans les tissus et le sang

- Après une première stimulation antigénique : réaction rapide anamnistique contre le même sous type viral
- Les lymphocytes T, dans leur fonction “helper” ou cytotoxique, ont un rôle dans l’immunité.

Diagnostic virologique

Les prélèvements

- **Secrétions respiratoires**

  - effectués précocement, dès le début clinique (une aspiration nasale , un écouvillonnage nasal , des lavages broncho-alvéolaires sont effectués en cas de pneumopathie)

  - Les sécrétions doivent être placées dans un milieu de transport “virologique”, fourni par le laboratoire

- **Sang (sérum)**

  - Sérum précoce dans les 5jours qui suivent l’apparition des symptômes

  - Sérum tardif à la phase de “convalescence” 15 à 20j après le premier.

Détection directe rapide du virus par une technique immunologique

- Technique d'immunofluorescence (IF) pour les virus A et B

  - Kit Réactif Grippe OMS pour l'identification

- Méthode immuno-enzymatique (EIA) par immunocapture à l'aide d'un anticorps monoclonal (anti-NP du virus A)

  - Son efficacité est au moins équivalente à celle de l'isolement viral

  - Simples , économiques et rapides : une étiologie en moins de 3 heures

  - Méthodes les plus utilisées actuellement pour le diagnostic de la grippe

Détection du génome viral

- RT-PCR (Real Time PCR)

  - Efficace pour l'identification des virus grippaux

  - Paires d'amorces spécifiques des gènes codant HA des virus en circulation A/H1, A/H3, A/H5, A/H9, A/N1 et B (centres collaborateurs OMS)

  - Les résultats sont disponibles en quelques heures

  - Prélèvements cliniques ou des cellules infectées

Isolement du virus : souvent limité

- La thermolabilité des virus influenza
- La contamination bactérienne des échantillons
- Isolement sur embryon de poulet
- Technique considérée longtemps comme méthode de référence pour l'isolement des virus A et B.

Identification des virus grippaux par IHA (Inhibition de l'hémagglutination)

- Anticorps spécifiques de la souche virale
- L'IHA est la méthode de référence

  - détermination du type

  - détermination du sous-type

  - détermination du variant.

- Son utilisation nécessite une bonne connaissance de la situation épidémiologique

- le choix des anticorps employés doit correspondre aux souches circulantes.

Diagnostic sérologique indirect

- Les 2 sérums sont examinés ensemble dans la même réaction sérologique.
- La réaction de fixation du complément (RFC)

- les anticorps anti-types A ou B

→ antigènes “solubles” : préparée à partir de souches anciennes

→ Chez les sujets primo-infectés et notamment les jeunes enfants

→ leur délai d’apparition est tardif

→ le pic du titre des anticorps ne s’observe qu’à la quatrième semaine

→ ne sont pas décelables plus de 2 ou 3 mois après l’infection.

Diagnostic sérologique indirect

- La réaction d’inhibition de l’hémagglutination (IHA)

  - Anticorps anti-HA

  → souches récemment isolées

  → Les anticorps IHA apparaissent 7 à 14 jours après l’infection

  → atteignent leur maximum à 4 semaines

  → persistent ensuite plusieurs semaines au moins à titre élevé et, en général, ne disparaissent pas complètement

Traitement antiviral

- **Amantadine/Rimantadine**

  - peut être utilisée a titre préventif (avant l'apparition des ACs de vaccination)

  - à titre curatif, atténuation de l'évolution de la maladie si donnée dans les 48 heures qui suivent l'apparition des premiers symptômes

  - agit au niveau de la protéine M2 , inhibant ainsi l' action de la pompe à protons

  - l'absence de protéine M2 sur le virus B explique sa non-activité sur ce virus

Les inhibiteurs de la neuraminidase

- Actifs à la fois sur le virus A et le virus B
- La molécule mime le substrat de l'enzyme et la bloque de façon irréversible
- Gêne la pénétration du virus
- Empêche le détachement des virions néosynthétisés de la surface de la cellule
- Compromet leur dissémination : les nouveaux virus ne peuvent plus être libérés et donc ne peuvent plus aller infecter d' autres cellules de l' organisme
- Un traitement précoce durant les 2 premiers jours d'un état grippal
- L' OSELTAMIVIR (Tamiflu©) Le ZANIMAVIR (Relenza©)

La vaccination

Vaccins inactivés

- Vaccin fragmenté et inactivé

  - le formol, la ß propiolactone, l’ irradiation UV

  - purification partielle

- Vaccin sous unitaire : sous-unités antigéniques HA et NA purifiées
- Vaccins préparés à partir de virus complet multiplié dans la cavité allantoïque des œufs de poules embryonnés
- Ces vaccins sont toujours additionnés d’adjuvants
- Administrés par voie sous-cutanée ou Intramusculaire

Vaccins vivants

- Instabilité génétique
- Vaccins non disponibles actuellement
- Obtention d'une immunité égale à l'infection naturelle
- Quantité d'antigène à administrer réduite
- Diminution des risques de sensibilisation à l'antigène d'hôte

Indications du vaccin

- Les sujets débilités (cardiopathies , broncho-pneumopathies chroniques , néphropathies , diabète…)
- Les femmes enceintes
- Les personnes âgées de plus de 65 ans
- Le personnel considéré comme stratégique

  - personnel médical

  - services de transport

Protocole des vaccinations

- Dans nos régions, réalisées entre 01 septembre et le 15 novembre
- S’il s’agit d’une première vaccination , il est préférable de faire deux injections à 15 ou 30 jours d’intervalle.
- L’immunité :

  - apparaît (présence d’anticorps IHA et INA circulants à titre suffisant) en 15 jours à 3 semaines après la deuxième injection

  - persiste au moins 6 mois
- Des rappels seront effectués annuellement à la même période.

PARAMYXOVIRIDAE

La famille des *Paramyxoviridae* comprend 3 genres regroupant des virus pathogènes pour l'homme ou les animaux.

***Parainfluenzae* :**

- espèces humaines - **parainfluenzae 1, 2, 3 et 4 et virus des oreillons**

- espèces animales - virus Sendaï (murin), SV5 (simien)

- espèce animale et humaine - virus de la maladie de Newcastle (oiseaux)

Morbillivirus :

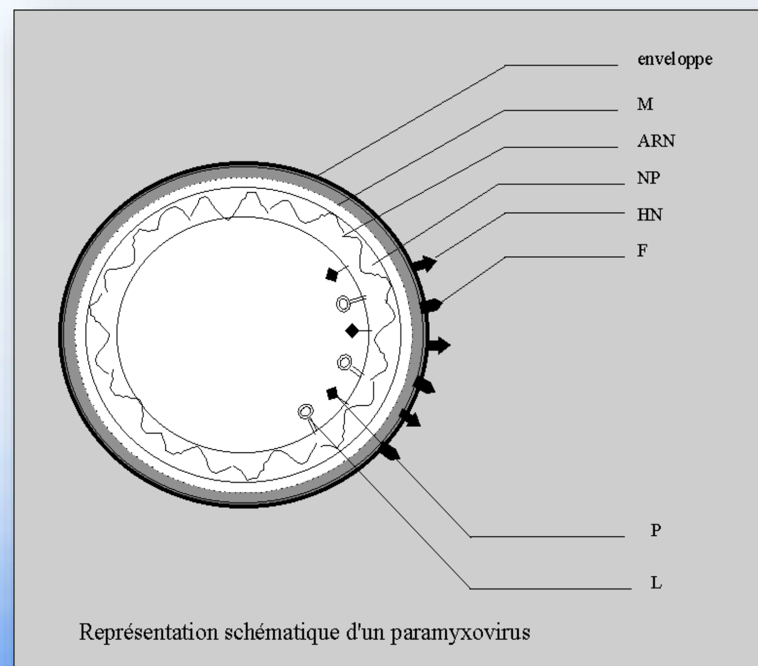
- espèce humaine - **virus de la rougeole**
- espèces animales : virus de la maladie de Carré (chien) et virus de la peste bovine

Pneumovirus :

- espèce humaine - **virus respiratoire syncytial humain**
- espèces animales - virus respiratoire syncytial bovin et virus de la pneumonie de la souris

CARACTERES GENERAUX DES PARAMYXOVIRUS

Les paramyxovirus sont des virus enveloppés de forme plus ou moins sphérique. La taille moyenne des particules est d'environ 200 nm, soit le double de la taille des virus grippaux. Comme chez ces derniers, des formes filamenteuses peuvent être observées.



Représentation schématique d'un paramyxovirus

le génome : est un ARN **non segmenté** monocaténaire de polarité négative ce qui impose la présence d'une transcriptase virale : cette activité est assurée par les protéines P (polymérase) et L (large).

la capside : de symétrie hélicoïdale, elle est constituée par la protéine NP et forme avec l'ARN une nucléocapside tubulaire d'un diamètre de 18 nm (14 pour les VRS) repliée au sein du péplos.

l'enveloppe : ou péplos dérive pour sa partie lipidique de la membrane cytoplasmique de la cellule-hôte. Sa face interne est doublée d'une protéine M (matrice) . Des spicules glycoprotéiques HN et F sont insérées sur sa face externe.

la glycoprotéine HN : possède à la fois une activité **hémagglutinante** et **neuraminidasique** : elle est composée d'unités parfois associées en dimères ou tétramères formées de deux chaînes polypeptidiques reliées entre elles par un pont disulfure. C'est elle qui assure la fixation du virus aux cellules cibles.

la glycoprotéine F : est composée, elle aussi, de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure. Elle assure la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire lors de la pénétration du virus dans la cellule cible.

- Les paramyxovirus provoquent en culture cellulaires la formation de syncitiums qui sont des placards cellulaires multinucléés résultant de la fusion des membranes cytoplasmiques de plusieurs cellules sous l'action de la protéine F.

CYCLE DE MULTIPLICATION

Fixation

Le virus se fixe aux récepteurs mucoprotéiques des cellules par les spicules de la glycoprotéine HN.

Pénétration

La glycoprotéine F induit la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

Eclipse

Le virus est alors décomposé en ses différents constituants. La totalité du cycle se déroule dans le cytoplasme.

Deux fonctions sont alors assurées par le génome (ARN viral) : la transcription en ARN messagers et la réplication de l'ARN viral.

Transcription :

L'ARN est transcrit en plusieurs ARN messagers positifs par la transcriptase virale (P + L) associée à la nucléocapside. Les protéines NP, P, M, F, HN et L sont synthétisées par les ribososmes.

Réplication :

Un brin d'ARN positif sert de matrice pour la synthèse des ARN génomiques viraux.

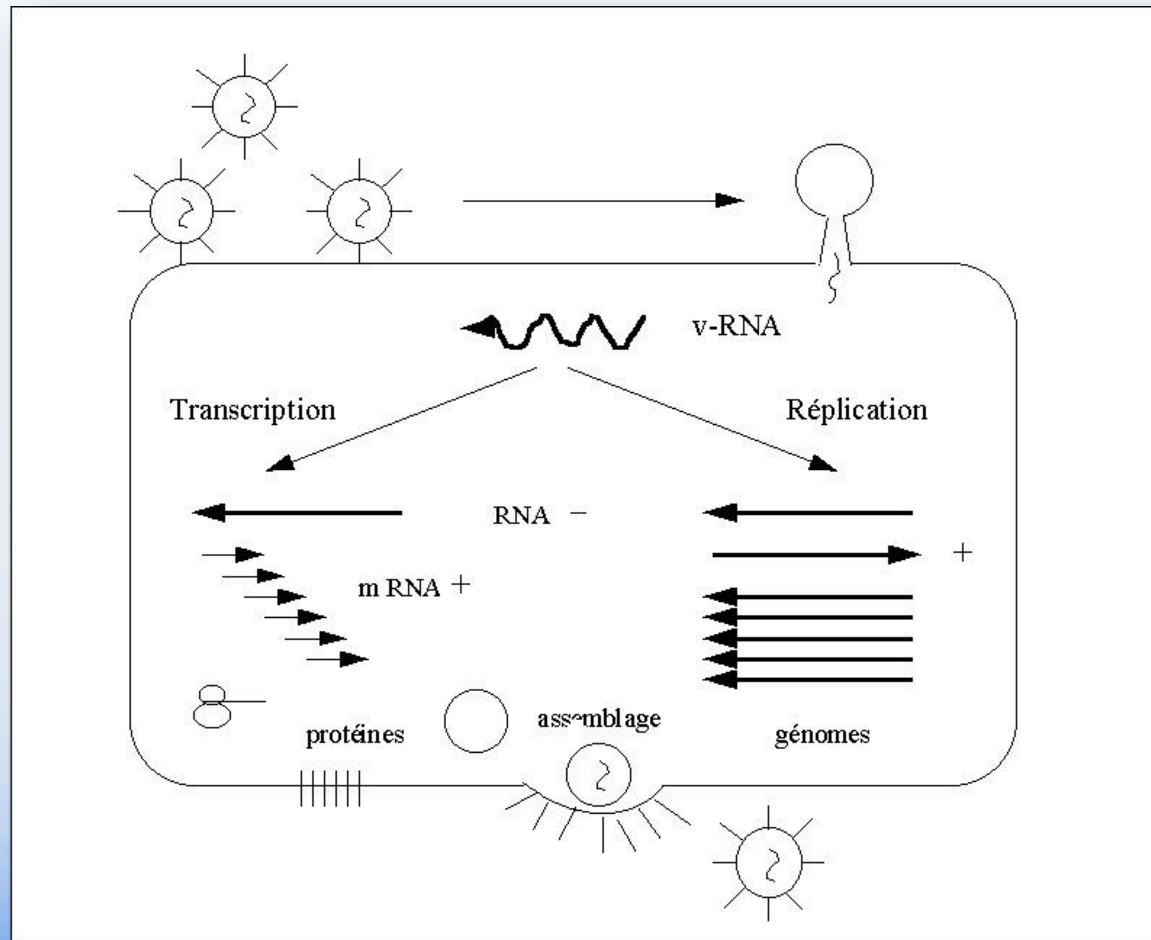
Assemblage :

L'assemblage des génomes et des nucléocapsides a lieu dans le cytoplasme. Parmi les protéines d'enveloppe, la protéine M se dépose sur la face interne de la membrane cytoplasmique tandis que les spicules HN et F s'y insèrent prenant la place des protéines membranaires qui sont exclues de la région.

Libération :

Les nucléocapsides associées à la protéine M s'évaginent et les particules virales ainsi néoformées quittent la cellule par bourgeonnement emportant avec elles une partie de la membrane cytoplasmique et les spicules HN et F qui s'y trouvent formant ainsi l'enveloppe du virus.

VIRUS PARAINFLUENZAE



Les virus *parainfluenzae* comprennent 5 espèces pathogènes pour l'homme :

- *v. parainfluenzae* 1
- *v. parainfluenzae* 2
- *v. parainfluenzae* 3
- *v. parainfluenzae* 4
- virus ourlien ou virus des oreillons ou *mumps virus*

Virus parainfluenzae

On connait 4 types antigéniques de virus **parainfluenzae**. Tous possèdent une activité hémagglutinante, neuraminidasique (protéine HN) et hémolysante (protéine F). Responsables du phénomène d'hémadsorption

Il existe des parentés antigéniques entre les différents types qui s'étende au virus ourlien ; ceci explique les réponses hétérospécifiques constatées chez les sujets infectés, surtout s'ils l'ont été préalablement par un autre virus du genre.

Les anticorps sériques circulants apparus après infection ;persistent longtemps mais protègent mal contre une réinfestation ; leur présence pourrait néanmoins expliquer la bénignité des infections de l'adulte. Les IgA protègent efficacement les muqueuses mais sont fugaces.

Pouvoir pathogène.

La majorité des infections à virus *parainfluenzae* sont inapparentes.

Chez l'adulte, les manifestations cliniques se limitent à des atteintes bénignes des voies respiratoires supérieures comme rhinites, pharyngites, laryngites ou trachéites.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, les troubles sont plus perceptibles, souvent bénins également et circonscrits aux voies respiratoires supérieures mais parfois plus sévères occasionnant bronchites ou pneumopathies. Dans ces cas, c'est souvent le type 3 qui est en cause.

Les réinfections sont sans doute fréquentes mais de moins en moins graves en raison de la présence d'anticorps circulants.

Diagnostic biologique

- Il est dans la plupart des cas sans utilité.
- Le virus est fragile et donc difficilement cultivable. Les prélèvements par aspiration rhinopharyngée doivent être ensemencés sans délai sur cultures cellulaires ou conservés à -70°C.
- L'effet cytopathogène plus ou moins net selon les souches, les types et l'abondance du virus se caractérise par l'apparition de syncitiums résultant de la fusion des cellules infectées et par de grandes inclusions cytoplasmiques.
- Le phénomène d'hémadsorption ou la présence d'hémagglutinine dans le liquide de culture témoignent de la multiplication virale.

- Les examens sérologiques à la recherche d'anticorps nécessitent absolument de tester deux sérums prélevés à 15 jours ou 3 semaines de distance et seule l'élévation significative de titre des anticorps dans le sérum tardif doit être prise en compte pour le diagnostic.
- Les méthodes utilisables sont ELISA, Inhibition de l'Hémagglutination ou fixation du complément.
- Une sérologie significativement positive permet d'affirmer une infection à virus *parainfluenzae* sans pouvoir préciser l'espèce en cause.

Traitement :

Il n'existe ni vaccin ni chimiothérapie efficace.

VIRUS OURLIEN

- Le virus des oreillons ou virus ourlien est responsable d'une maladie infectieuse contagieuse dont la manifestation la plus caractéristique est une parotidite bilatérale appelée oreillons.

Caractère du virus

- C'est donc un **paramyxovirus** possédant une hémagglutinine-neuraminidase appelée antigène V (pour viral), une protéine de fusion F et une nucléocapside (NP) dénommée antigène S (pour soluble). L'hémagglutinine peut être détectée grâce au phénomène d'hémadsorption
- Il n'existe qu'un seul type antigénique.

Pouvoir pathogène

- Dans un tiers des cas, l'infection est inapparente. Dans les formes patentes, après une incubation de 18 à 21 jours, la maladie se manifeste par une atteinte bilatérale des parotides qui sont gonflées et douloureuses gênant la déglutition et donnant au visage un aspect "en poire" caractéristique. Fièvre et céphalées sont fréquentes traduisant une réaction méningée qui est presque constante. La guérison est spontanée.

- D'autres localisations sont possibles isolées ou accompagnant la parotidite : méningite ou méningoencéphalite, atteinte des autres glandes salivaires , le pancréas, atteinte des gonades. Les orchites ou ovarites ne se manifestent qu'après la puberté. La redoutée stérilité consécutive aux oreillons est très rare et ne complique que quelques cas d'orchite bilatérale.

Epidémiologie

- La maladie existe durant toute l'année mais plus souvent en hiver. Les porteurs sains (infection inapparente) sont les réservoirs de virus qui se transmet par les gouttelettes salivaires. L'immunité obtenue après infection, quelqu'en soit la traduction clinique, est solide et durable grâce à des anticorps neutralisants circulants.

Physiopathologie.

Le virus ourlien provoque une virose généralisée (contrairement aux autres parainfluenzae). Le virus, véhiculé par les sécrétions rhinopharyngées pénètre dans les voies respiratoires supérieures où il se multiplie. Survient ensuite une phase de virémie suivie d'une localisation dans les organes cibles : glandes salivaires, méninges et gonades. Le virus est excrété par les urines et la salive.

Diagnostic biologique

L'isolement du virus à partir de la salive, des urines ou du LCR est possible sur cultures de cellules de rein de singe mais il est très fragile et les prélèvements doivent être précoces et rapidement inoculés ou gardés à -70°C. Le virus est détecté par immunofluorescence ou par hémadsorption car l'ECP qui donne lieu à la formation de syncitiums est lent à se constituer.

Les sérodiagnostics sur deux sérums sont couramment réalisés par inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément ou ELISA. On peut aussi rechercher les IgM par immunofluorescence.

Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif.

Il existe un vaccin vivant atténué préparé par culture sur embryon de poulet qui nécessite une seule injection. Il est hautement souhaitable de l'associer aux vaccinations antirougeoleuse et antirubéoleuse en utilisant le vaccin R.O.R. (Rougeole, Oreillons, Rubéole) qui est indiqué chez tous les enfants, garçons et filles, à partir de 12 mois et en tous cas avant six ans.

VIRUS DE LA ROUGEOLE

Le virus de la rougeole (***measles virus***) est responsable d'une maladie très contagieuse, bénigne le plus souvent mais cause majeure de mortalité infantile dans les pays du Tiers-Monde. Elle donne lieu, même dans les pays développés, à de très rares mais redoutables complications neurologiques.

Caractères du virus

- Le virus isolé par Enders en 1954, appartient, avec le virus de la maladie de Carré du chien et celui de la peste bovine, au genre ***Morbillivirus*.**

- Des affinités existent entre ces trois virus : même morphologie, même effet cytopathogène et communautés antigéniques. Ainsi, les anticorps antirougeoleux neutralisent les virus de la maladie de Carré et de la peste bovine et l'inoculation du virus de la rougeole au chien le protège contre la maladie de Carré mais les essais de protection de l'homme par le virus de la maladie de Carré ont échoué.

- Le virus de la rougeole exprime quelques caractères particuliers qui lui confèrent une originalité parmi les *paramyxovirus* :

- il provoque des inclusions cytoplasmiques **et** nucléaires,

- il ne possède pas d'activité neuraminidase (**glycoprotéine H** et non HN)

- son activité hémagglutinante est faible, limitée aux hématies de singe et reste détectable à 37°C.

Pouvoir pathogène

la rougeole est une maladie généralement bénigne . Après une période d'incubation silencieuse de 10 jours pendant laquelle le sujet est néanmoins contagieux, la période d'invasion s'étend sur 4 jours.

Elle est marquée par un catarrhe oculo-nasal, de la toux, de la fièvre, une conjonctivite et le classique signe de Koplik. L'éruption caractéristique survient ensuite faite d'éléments maculo-papuleux ; elle commence derrière les oreilles et s'étend à la face, au tronc et aux membres en une seule poussée. Après une semaine, les signes s'amendent annonçant la fin de la maladie.

les complications sont assez fréquentes surtout chez les enfants fragiles, immunodéprimés ou dénutris ; ainsi s'explique la sévérité de l'infection dans les pays du Tiers-Monde , les laryngites, otites et broncho-pneumonies sont assez précoces.

- La pneumonie à cellules géantes (qui sont des syncitiums), rare mais grave, ne s'observe que chez les sujets fragiles ou immunodéprimés.
- L'encéphalomyélite rougeoleuse, très rare, survient après l'éruption provoquant démyélinisation et infiltrat lympho-plasmocytaire dans le tissu nerveux sans que l'on puisse y trouver le virus : ceci évoque une atteinte de type allergique.
- la panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est une encéphalopathie dégénérative se déclenchant dans l'enfance et l'adolescence, très rare mais mortelle. Elle survient **plusieurs années** après la rougeole et semble due à une infection virale persistante.

Physiopathologie

Le seul réservoir de virus est **l'homme**.

Le virus infecte l'oeil et les muqueuses des voies respiratoires supérieures. Il s'y multiplie dans l'épithélium et les tissus lymphoïdes attenant pendant les phases d'incubation et d'invasion, pendant lesquelles la contagiosité est forte.

Survient ensuite une courte phase de **virémie** responsable d'une dissémination du virus dans tout l'organisme et en particulier vers le système lymphoïde, le poumon et la peau. L'exanthème est la conséquence de l'action de cellules immunitaires sur les cellules infectées (l'éruption est en effet absente chez les immunodéprimés, ceux-là même qui feront une pneumonie à cellules géantes).

Une immunodépression transitoire marquée par une négativation des tests tuberculiniques témoigne des perturbations immunitaires liées à la rougeole.

Epidémiologie

La rougeole est très contagieuse et survient par petites épidémies hivernales avec des poussées plus importantes tous les 4 à 5 ans surtout dans les régions de grande concentration urbaine. Dans les pays développés, le virus circule mal en raison d'une promiscuité non exagérée, d'une hygiène satisfaisante et d'une protection vaccinale de plus en plus efficace ; la maladie survient donc assez tardivement et frappe les grands enfants, les adolescents et même les adultes jeunes.

Dans les pays pauvres et surpeuplés, il en est tout autrement, la maladie est plus répandue et plus grave ; elle atteint les nourrissons dès que les anticorps transmis par la mère ont disparu.

Diagnostic biologique

Il n'est guère utile dans les formes typiques car la clinique est suffisamment évocatrice.

Dans les cas atypiques ou dans des situations particulières, il peut être utile.

Un **diagnostic rapide** est possible par mise en évidence des antigènes viraux dans les cellules respiratoires ou nasales par immunofluorescence directe.

L'**isolement du virus** se fait sur cultures cellulaires de rein de singe à partir de sécrétions naso-pharyngées ou conjonctivales, sang ou urine. C'est surtout le **diagnostic sérologique** qui est pratiqué sur deux sérums, l'un précoce, l'autre tardif, par réaction de fixation du complément ou technique ELISA ou encore inhibition de l'hémagglutination sur hématies de singe.

Traitement

Il est essentiellement préventif par la vaccination. Le vaccin est un vaccin vivant atténué (Rouvax) qui ne nécessite qu'une seule injection. Il est recommandé de l'associer dès l'âge de 12 mois aux vaccins anti-oreillons et anti-rubéole en utilisant le vaccin R.O.R

Le contrôle de l'état immunitaire des adultes par dosage des anticorps spécifiques suivi d'une revaccination des sujets séro-négatifs serait souhaitable.

VIRUS RESPIRATOIRE SYNCITIAL

Un virus isolé en 1956 des sécrétions d'un chimpanzé enrhumé a été dénommé CCA (agent du coryza du chimpanzé). L'année suivante, ce même virus a été trouvé chez des enfants atteints de pneumopathies ou laryngites et comme une de ses propriétés essentielles était de provoquer, en culture cellulaire, la formation de syncitiums, on l'a appelé virus respiratoire syncitial ou VRS (RS pour les anglo-saxons pour ne pas confondre avec le Rous sarcoma virus).

Caractères du virus

Le VRS humain appartient au genre *Pneumovirus* qui comprend également le VRS bovin et le virus de la pneumonie de la souris.

Les particules virales apparaissent, au microscope électronique, très pléiomorphe, de taille variable. Les formes filamenteuses coexistent avec les formes sphériques.

- C'est un virus à ARN monocaténaire, de polarité négative, à symétrie hélicoïdale, enveloppé. La nucléocapside NP a un diamètre de 14 nm (au lieu de 18 pour les autres paramyxovirus). L'enveloppe est hérissée de spicules qui ne supporte ni hémagglutinine, ni neuraminidase ni hémolysine. Les protéines d'enveloppe sont M, F et G (pour glycoprotéine).
- Il existe deux types antigéniques A et B, les différences portant surtout sur la protéine G. Les protéines F et G suscitent la formation d'anticorps neutralisants. Le VRS n'a pas d'antigènes communs avec les autres paramyxovirus.
- C'est un virus fragile mais il reste infectieux après plusieurs minutes de séjour dans le milieu extérieur et peut donc être transmis par contact manuel.

Pouvoir pathogène

Chez l'adulte et le grand enfant, le VRS n'occasionne que de banales inflammations des voies aériennes supérieures.

Chez le nourrisson les manifestations cliniques possibles sont multiples : rhinite, angine, pharyngite, laryngite, bronchite et bronchiolite qui est la forme la plus grave car elle est cause d'encombrement respiratoire. La guérison est la règle mais le passage de l'une à l'autre des formes cliniques est imprévisible et parfois très rapide pouvant aller jusqu'à la gravissime détresse respiratoire aiguë.

Chez le sujet âgé, l'infection prend l'allure d'une grippe et peut occasionner les mêmes complications sur une insuffisance respiratoire chronique souvent patente à cet âge.

Les sujets immunodéprimés et en particulier les greffés de moelle font souvent des formes sévères.

Epidémiologie

Les infections à VRS sévissent sous formes d'épidémies hivernales d'octobre à mars avec l'acmé en janvier. Les nourrissons et jeunes enfants sont les principales victimes mais la diffusion du virus est très large et les formes inapparentes nombreuses. La contagiosité est importante et les infections nosocomiales quasi inévitables.

Pathogénie

Le virus se propage par inhalation des gouttelettes émises lors de la toux ou des éternuements. Les cibles sont les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire : hyperplasie inflammatoire, hypersécrétion de mucus et libération de médiateurs à effet bronchoconstrictif provoquent; l'obstruction de la lumière des bronchioles responsable des troubles constatés au cours de la bronchiolite du nourrisson.

Diagnostic biologique

La mise en évidence du virus dans les sécrétions nasales postérieures par immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps monoclonaux ou par technique ELISA est la méthode la plus rapide et la plus utilisée.

On peut tenter de cultiver le virus sur cultures cellulaires mais le résultat est décevant car l'isolement est difficile et l'ECP tardif. L'absence d'hémadsorption est un élément d'orientation intéressant.

La sérologie sur deux sérums est possible par fixation du complément, neutralisation, immunofluorescence indirecte ou ELISA mais n'a guère d'intérêt chez les nourrissons qui élaborent peu d'anticorps et sont peut-être porteurs d'anticorps transmis par la mère.

Traitement

Assistance respiratoire, kinésithérapie et oxygène sont utiles chez le nourrisson. Dans les formes graves , on peut utiliser des aérosols de Ribavirine (Virazole). Il n'y a pas de vaccin disponible.

VIRUS DE LA MALADIE DE NEWCASTLE

- Le virus de la maladie de Newcastle (NDV) est un pathogène pour le tractus respiratoire des oiseaux et en particulier des poulets. Il peut occasionnellement être responsable d'infections humaines qui ne concernent que les personnes professionnellement exposées - éleveurs de volailles ou techniciens de laboratoires.
- L'infection humaine se réduit à une conjonctivite bénigne qui guérit sans séquelles.
- Les NDV appartiennent à la famille des *Paramyxoviridae.* Il possède les mêmes propriétés que les virus parainfluenzae et ourlien et suscite des réactions immunologiques croisées avec ces virus.

Orthomyxovirus et Paramyxovirus

Caractères différentiels	*Orthomyxoviridae*	*Paramyxoviridae*
Taille	80 - 120 nm	125 - 250 nm
Æ nucléocapside	9 nm	18 nm (14 pour VRS)
ARN génomique	segmenté	non segmenté
Enveloppe	oui	oui
Hémagglutinine-Neuraminidase	2 protéines	1 seule protéine
Protéine F	absente	présente
Cycle de multiplication	noyau et cytoplasme	cytoplasme uniquement